

ENDARTERITE INFECCIOSA DE CANAL ARTERIAL CLINICAMENTE SILENCIOSO

Patrícia Sá FERREIRA, Patrícia RODRIGUES, Ana PERES, Paulo ROQUE DO VALE, Ana CASIMIRO, Florbela CUNHA

RESUMO

A Endocardite Infecciosa é causada por bactérias ou fungos envolvendo o coração ou os grandes vasos (Endarterite).

É uma doença rara, potencialmente grave, com incidência crescente. Apesar dos avanços tecnológicos mantém-se difícil de diagnosticar e de tratar, particularmente abaixo dos dois anos. Na criança, as cardiopatias congénitas são o principal factor de risco para endocardite infecciosa, sendo a persistência do canal arterial clinicamente silencioso uma causa muito rara.

Acima dos dois meses de idade, os principais agentes são *Streptococci* spp e *Staphylococcus aureus* em 62-77% dos casos. Os bacilos Gram negativos, como a *Klebsiella pneumoniae* são pouco comuns (4-6%).

Descreve-se um lactente, com quatro meses, previamente saudável, internado por bronquiolite, que desenvolveu bacteriemia persistente a *Klebsiella pneumoniae* relacionada com Endarterite do canal arterial patente, clinicamente silencioso. Após antibioticoterapia prolongada bem sucedida, o canal arterial foi encerrado cirurgicamente. Não sofreu complicações durante o período de doença e recuperou totalmente.

SUMMARY

INFECTIVE ENDARTERITIS COMPLICATING CLINICALLY SILENT PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

Infective Endocarditis is caused by bacteria or fungi involving the heart or the great vessels (Endarteritis).

It is a rare and potentially ominous disease, with increasing incidence. Despite technological advances it remains difficult to diagnose and treat, particularly in children below two years. Congenital heart disease is the main risk factor for Infective Endocarditis in children. A patent ductus arteriosus clinically silent is infrequently implied.

Over two-month-old *Streptococci* spp and *Staphylococcus aureus* are the main agents, responsible for 62-77% of cases. Gram negative rods count for 4-6%, being *Klebsiella pneumoniae* a rare pathogen.

The authors report a case of a previously healthy four-months-old infant, admitted for bronchiolitis. He developed a *Klebsiella pneumoniae* persistent bacteremia related to Endarteritis of a silent patent ductus arteriosus. After prolonged and successful antibiotic therapy, the ductus arteriosus was surgically closed. He suffered no complication during the disease process and recovered uneventfully.

P.S.F., P.R., A.P., P.R.V., A.C., F.C.: Serviço de Pediatria. Hospital Reynaldo dos Santos. Vila Franca de Xira

INTRODUÇÃO

A Endocardite Infecçiosa (EI) é uma doença grave, causada por bactérias ou fungos com envolvimento do coração ou dos grandes vasos (Endarterite)¹. Embora seja rara, a sua incidência tem vindo a aumentar devido à maior sobrevivência das crianças com cardiopatias congénitas e ao número crescente de doentes submetidos a técnicas invasivas¹⁻³.

Actualmente, 90% dos casos de EI ocorrem em crianças com doença cardíaca, habitualmente congénita¹. As cardiopatias congénitas frequentemente implicadas na EI são a válvula aórtica bicúspide, a persistência do canal arterial (PCA), os defeitos do septo inter-ventricular e auriculo-ventricular, a coarctação da aorta e a Tetralogia de Fallot^{1,3,4}. A PCA clinicamente silencioso corresponde a canal pequeno, sem semiologia prévia, sendo apenas detectada no ecocardiograma com Doppler a cores^{5,6}.

Os principais agentes de EI são cocos Gram positivos^{1,2}. Acima dos dois meses de idade, os *Streptococci* spp (particularmente o *Streptococcus viridans*) causam 40-50% das EI e o *Staphylococcus aureus* 22-27%². Os bacilos Gram negativos, como a *Klebsiella pneumoniae* surgem geralmente em contexto hospitalar e de imunossupressão e são mais raros (4 a 6%), provavelmente devido à sua fraca aderência ao tecido endotelial lesado^{1,2,4,7}.

Os sintomas mais frequentes na EI são a febre persistente de origem desconhecida e as manifestações inespecíficas como o mal-estar geral, a anorexia e a perda ponderal^{1,2}. A presença de sopro cardíaco é praticamente universal na EI¹. Podem ocorrer fenómenos embólicos sistémicos¹⁻³. As manifestações imunológicas, como as manchas de Roth, as lesões de Janeway e os nódulos de Osler, são muito raras na criança¹⁻³.

Os critérios de Duke modificados conjugam a clínica com os resultados da hemocultura e do ecocardiograma permitindo classificar a EI como definitiva, possível ou excluída⁸.

O tratamento da EI consiste na antibioticoterapia endovenosa (ev) prolongada, de modo a atingir e manter níveis bactericidas nas vegetações de fibrina, relativamente avasculares¹. A terapêutica empírica deve ser dirigida para os agentes mais frequentes, com posterior ajuste, de acordo com o teste de sensibilidade aos antibióticos¹. Na EI a Gram negativos o tratamento é obrigatoriamente prolongado (mínimo seis semanas), com associação de cefalosporina de terceira geração a aminoglicosídeo^{9,10}. A cirurgia está reservada aos casos complicados, por exemplo, de disseminação local ou embolia sistémica, situações mais frequentes na EI a Gram negativos, nomeadamente a *Klebsiella pneumoniae*^{1,2,9}.

CASO CLÍNICO

Lactente de quatro meses saudável, nascido de parto eutócico, de termo, sem complicações perinatais, com bom desenvolvimento psicomotor e desenvolvimento estatura-ponderal no percentil 50. Fez aleitamento materno na primeira semana de vida.

Foi internado por quadro de bronquiolite com quatro dias de evolução, com agravamento progressivo apesar de estar medicado com broncodilatador inalado e corticóide oral. Esteve sempre apirético.

Na observação salientava-se cansaço, sinais de dificuldade respiratória moderada, hipoxemia ligeira e tosse emetizante, havendo na auscultação pulmonar, um tempo expiratório prolongado e fervores crepitantes em ambos os campos pulmonares. Não se evidenciavam outras alterações significativas no exame físico.

Foi instituída terapêutica com broncodilatador β -agonista de acção rápida em aerossol, oxigenoterapia, corticóide e soro ev.

O estudo analítico inicial mostrou alterações ligeiras, com proteína C reactiva (PCR) de 1,6 mg/dL (normal < 0,5 mg/dL), hemograma e provas de função hepática e renal normais. A radiografia do tórax revelou à direita, no lobo superior, uma pequena área de hipotransparência linear, horizontal, infiltrado intersticial para-cardíaco e hiper-insuflação das bases (Figura 1).

Ao quarto dia de internamento surgiu febre (38,5°C de temperatura axilar) acompanhada de calafrio, gemido, prostração, recusa alimentar e *sensação de doença*. Não se verificou agravamento radiológico ou da semiologia respiratória. Analiticamente ocorreu uma elevação dos parâmetros inflamatórios com leucocitose de 25900/mm³, com predomínio de neutrófilos (68%) e PCR de 10,1 mg/dL. Após colheita



Fig. 1 – Teleradiografia de tórax em posição ântero-posterior realizada no primeiro dia de internamento

de hemocultura iniciou antibioticoterapia com amoxicilina e ácido clavulânico (AAC) ev, 50 mg/Kg/dose *tid*.

Manteve febre diária associada a palidez e anorexia, com agravamento laboratorial progressivo (subida dos parâmetros de infecção, descida da hemoglobina e das plaquetas e elevação ligeira das transaminases). Do ponto de vista respiratório verificou-se melhoria radiológica e da dificuldade respiratória. Ao sexto dia de internamento foi isolada em hemocultura *Klebsiella pneumoniae* sensível ao antibiótico prescrito. Atendendo à persistência da febre, realizou novos exames culturais e associou-se gentamicina ev (5 mg/Kg/dia).

Mesmo com antibioticoterapia dupla para a qual o agente isolado era sensível *in vitro* manteve o quadro febril, pelo que, ao nono dia de internamento a AAC foi substituída por cefotaxima ev (200 mg/Kg/dia), em associação com a gentamicina. Uma segunda hemocultura colhida ao sétimo dia de internamento persistiu positiva a *Klebsiella pneumoniae*, sendo as culturas de urina e fezes estéreis.

A criança continuou com febre associada aos sinais clínicos de toxemia descritos, prostração, palidez cutânea e perda ponderal progressivas, sem instabilidade hemodinâmica ou outros dados semiológicos *de novo*, nomeadamente alterações do foro otorrinolaringológico, muco-cutâneas, abdominais ou neurológicas. O agravamento laboratorial também persistiu, com leucocitose de 30000/mm³ (62% de neutrófilos), PCR de 19,8 mg/dL, anemia e trombocitopenia de 5,2 g/dL e de 89000/mm³, respectivamente, sendo as transaminases de 84 UI/L (transaminase glutâmico oxaloacética) e 118 UI/L (transaminase glutâmico pirúvica). Nas restantes análises detectou-se: microhematúria, hipergamaglobulinemia sérica e valores ligeiramente elevados do complemento.

Efectuou serologias para vírus respiratórios (Adeno-

vírus, Vírus Respiratório Sincicial, Influenza A e B, Parainfluenza 1, 2 e 3), não compatíveis com infecção recente. A prova tuberculínica foi anérgica.

A partir do 12º dia de internamento foi detectado sopro cardíaco sistólico inconstante (grau dois em seis) no bordo esquerdo do esterno, tendo sido observado pela Cardiologia Pediátrica cerca de uma semana depois, que o descreveu como sopro contínuo no segundo espaço intercostal esquerdo. Efectuou ecocardiograma bidimensional e com Doppler a cores observando-se PCA moderada com paredes espessadas, compatível com Endarterite Infecciosa, sem sinais de complicações cardio-respiratórias associados (Figuras 2 e 3).

Cumpriu seis semanas de cefotaxima e quatro semanas de aminoglicosídeo em regime de internamento, com apirexia e normalização dos parâmetros analíticos a partir do 23º dia de internamento. As hemoculturas subsequentes viriam a ser estéreis. O estudo da imunidade humoral e celular realizado posteriormente não revelou alterações.

Aos 11 meses foi submetido a dupla laqueação cirúrgica do canal arterial, sem complicações.

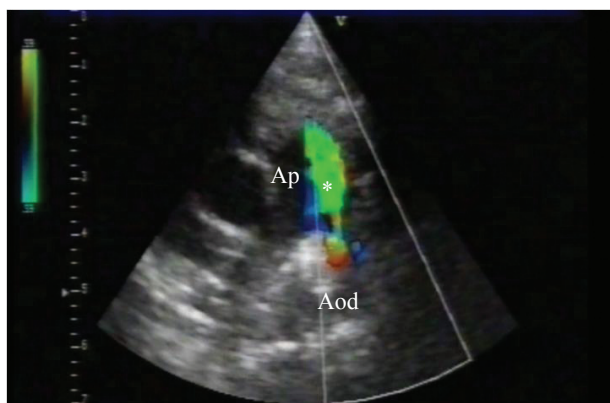


Fig. 2 – Ecocardiograma com Doppler a cores do Canal Arterial. Plano para-esternal, eixo curto, verificando-se fluxo de alta velocidade (*) da Aorta descendente (Aod) para a Artéria pulmonar (Ap), através da Persistência do Canal Arterial

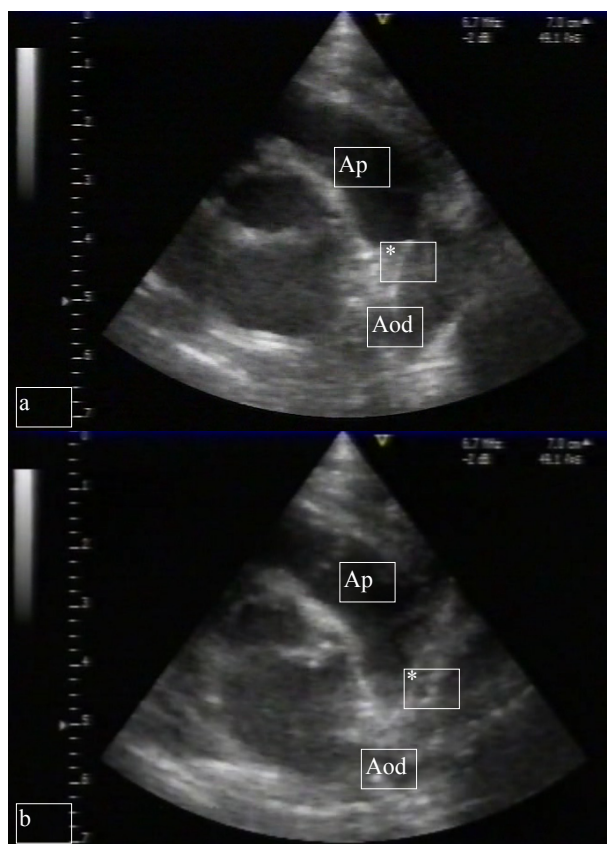


Fig. 3 – Ecocardiograma bidimensional mostrando o Canal Arterial. Plano para-esternal alto com rotação anti-horária em sístole (a) e em diástole (b), visualizando-se o canal arterial de paredes espessadas e irregulares. Aod = Aorta descendente, Ap = Artéria pulmonar, * = Canal Arterial

Ficou com indicação para profilaxia da EI durante seis meses.

DISCUSSÃO

De acordo com os critérios de Duke modificados o caso descrito é classificado como EI definitiva com o cumprimento de dois critérios *major* e de dois critérios *minor*⁸. A positividade de duas hemoculturas para o mesmo agente colhidas num intervalo superior a 12 horas e os achados ecocardiográficos de Endarterite constituem os critérios *major*. A constatação de alteração cardíaca predisponente (PCA) e de febre igual ou superior a 38°C mantida são os critérios *minor*. As alterações laboratoriais encontradas (anemia, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia, hiper-complementemia, elevação ligeira das transaminases e microhematúria), para além dos parâmetros inflamatórios, são também a favor de EI².

A Endarterite Infecçiosa do canal arterial clinicamente silencioso é muito rara na idade pediátrica⁶. Num relato de 14 casos, seis corresponderam a um canal arterial previamente desconhecido¹¹. Estão descritos na literatura mais dois casos de EI em canal arterial clinicamente silencioso⁶. Nestas publicações apenas uma diz respeito a uma criança com menos de dois anos e em nenhuma o agente infeccioso foi a *Klebsiella pneumoniae*^{6,11}.

A *Klebsiella pneumoniae* faz parte da flora humana normal, oral e intestinal, colonizando raramente a pele⁷. As infecções mais frequentes a este agente são a infecção do tracto urinário, a pneumonia e a bacteriemia primária⁷. A EI a *Klebsiella pneumoniae* é rara e as características desta infecção reportam-se sobretudo a casos em adultos^{7,9,10}. Tem uma evolução frequentemente desfavorável podendo atingir uma mortalidade de 50%^{9,10}. Apesar da sua fraca aderência ao endocárdio não lesado trata-se de um agente agressivo, podendo causar endocardite em corações normais^{9,10}. Surge habitualmente no contexto hospitalar, em doentes com cateteres urinários e intravasculares e imunodeprimidos, sendo a válvula aórtica a estrutura cardíaca mais frequentemente lesada^{7,9}. É comum a associação entre EI a *Klebsiella pneumoniae* e infecção urinária (50% dos casos)^{9,10}, podendo haver outras portas de entrada, como a pulmonar e o tracto gastrointestinal⁷. Nas infecções hospitalares a *Klebsiella pneumoniae* nem sempre é possível identificar a fonte da infecção⁷.

Neste caso, os exames bacteriológicos efectuados (urina, fezes) não permitiram encontrar a porta de entrada. A infecção primária mais provável seria a broncopulmonar atendendo ao quadro respiratório a preceder a bacteriemia. A radiografia do tórax da entrada revelou alterações compatíveis

com bronquiolite provavelmente complicada de atelectasia segmentar (Figura 1), que suportadas pelo padrão analítico inicial não levantaram a suspeita de infecção pulmonar bacteriana. Quando surgiu a febre, ocorreu uma melhoria radiológica e da semiologia respiratória o que coloca como menos provável a origem pulmonar da bacteriemia. Habitualmente acontece o oposto, havendo EI do canal arterial com vegetações, estas situam-se preferencialmente no lado pulmonar enviando êmbolos sépticos para os pulmões⁵.

Embora a bacteriemia a *Klebsiella pneumoniae* seja frequentemente de causa urológica, a ausência de factores de risco ou de instrumentação levam-nos também a afastar a via urinária como origem da infecção.

Assim, nesta criança, dada a imunodeficiência fisiológica inerente à idade agravada pela infecção respiratória e pela terapêutica com corticoide, admitimos que a porta de entrada poderá ter sido o tracto gastrointestinal, com translocação bacteriana para a corrente sanguínea. Pode ainda considerar-se a hipótese da infecção através da pele, dada a presença de cateter periférico ev e a permanência em meio hospitalar.

O principal factor que contribuiu para atrasar o diagnóstico de EI foi o desconhecimento da doença cardíaca prévia (PCA). A auscultação de um sopro cardíaco sistólico inconstante descrito a partir do 12º dia poderia ter sido atribuído ao estado hiperdinâmico característico da febre e da anemia¹, no entanto, o seu aparecimento foi decisivo para a avaliação cardiológica. A bacteriemia a *Klebsiella pneumoniae* constitui baixo risco para EI, devendo proceder-se a avaliação cardíaca apenas quando há suspeita clínica, com febre prolongada e surgimento de um sopro cardíaco⁷, como foi o caso.

Os achados ecocardiográficos que definem EI, vegetações e/ou abscessos, são relativamente raros em crianças, pelo que, quando existe uma forte suspeita de EI, o diagnóstico deve ser assumido mesmo na ausência de evidência ecocardiográfica típica^{1,2}. No caso relatado, embora não fossem visualizadas vegetações evidentes, o espessamento e irregularidade das paredes do canal arterial previamente desconhecido conduziu ao diagnóstico de Endarterite (Figura 3).

Esta criança, após correcção bem sucedida da cardiopatia congénita ficou com indicação para fazer profilaxia da EI durante os seis meses subsequentes, de acordo com as actuais recomendações¹².

A Endarterite Infecçiosa do canal arterial patente diagnosticado é uma doença cada vez mais rara devido ao encerramento precoce destes canais⁶. Não existem, no entanto, estudos que revelem a verdadeira incidência da EI nos canais arteriais clinicamente silenciosos, presumindo-

-se que exista um risco mínimo⁶. Até ao momento actual não foi recomendada a profilaxia antibiótica nem o encerramento de canais arteriais clinicamente silenciosos⁶.

Com a divulgação deste caso pretendemos realçar que, embora os principais grupos de risco para EI sejam os portadores de cardiopatia congénita, os imunodeficientes e os doentes submetidos a manobras invasivas¹⁻³, em qualquer criança com quadro de febre mantida e bacteriemia inexplicada, é mandatória uma avaliação ecocardiográfica para investigação de EI. Neste contexto, a existência de uma Endarterite de canal arterial previamente desconhecido deverá ser considerada.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos Cardiologistas Pediátricos, António Macedo pela revisão do texto, selecção de imagens e infinita disponibilidade e a Anabela Paixão por gentilmente nos permitir aceder aos dados do processo clínico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. HOYER A, SILBERBACH M: Infective Endocarditis. *Pediatrics in Review* 2005; 26(11):394-9
2. CARCELLER A: Infectious endocarditis. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(5):383-9

3. CARCELLER A, LEBEL MH, LAROSE G, BOUTIN C: Nuevas tendencias de la endocarditis pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(5):396-402
4. SEXTON DJ: Epidemiology, risk factors and microbiology of infective endocarditis. CALDERWOOD SB, BARON EL, eds. Acessível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=endocard/9338&selectedTitle=4%7E150&source=search_result [Updated 2009 May 19, Cited 2009 Nov 28]
5. DOYLE T, KAVANAUGH-McHUGH A, GRAHAM TP Jr: Clinical manifestations and diagnosis of patent ductus arteriosus. CONNOLLY HM, TRIEDMAN J, KIM MS, eds. Acessível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=cong_adu/6089&selectedTitle=1%7E150&source=search_result [Updated 2009 Jul 19; Cited 2009 Nov 28]
6. ÇELEBI A, ERDEM A, ÇOKUGRAS H, AHUNBAY G: Infective Endarteritis in a 2-month-old infant associated with silent patent ductus arteriosus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7:320-30
7. YU WL, CHUANG YC: Overview of Klebsiella pneumonia infection. CALDERWOOD SB, BARON EL, eds. Acessível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gram_rod/10419&selectedTitle=1%7E150&source=search_result [Updated 2009 Jul 27, Cited 2009 Nov 28]
8. SEXTON DJ, COREY GR: Infective endocarditis: Historical and Duke criteria. CALDERWOOD SB, BARON EL, eds. Acessível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=endocard/9044&selectedTitle=1%7E17&source=search_result [Updated 2008 Feb 4; Cited 2009 Nov 28].
9. THOMAS MG, ROWLAND-JONES S, SMYTH E: Klebsiella pneumoniae endocarditis. *J R Soc Med* 1989;82:114-5
10. BROUQUI P, RAOULT D: Endocarditis Due to Rare and Fastidious Bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207
11. SADIQ M, FARHAN L, UR-REHMAN A: Analysis of Infective Endarteritis in Patent Ductus Arteriosus. *Am J Cardiol* 2004; 93:513-5
12. GERBER MA: New AHA Guidelines for Prevention of Infective Endocarditis. KRILOV LR, READ J, FISHER MC, OVERTURF GD, eds. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(7):647-8

